

НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Тетяна Мавропуло

Энтеровирусные инфекции — группа заболеваний, вызываемых различными энтеровирусами и характеризующихся полиморфизмом клинической симптоматики. В последние годы наметилась тенденция активизации энтеровирусной инфекции в мире. Энтеровирусы вызывают 33–65% всех заболеваний, сопровождающихся лихорадкой [1, 2].

Энтеровирусы (лат. *Enterovirus*) — род вирусов из семейства пикорнавирусов (*Picornaviridae*), объединяющего маленькие икосаэдрические вирусы, содержащие одноцепочечную геномную РНК. Род *Enterovirus* включает в себя более 100 опасных для человека вирусов. Состав рода пережил несколько ревизий и, по данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), на март 2017 г. в таксон включают 13 видов: *Enterovirus A*, *Enterovirus B*, *Enterovirus C* — Полиовирус, *Enterovirus D*, *Enterovirus E*, *Enterovirus F*, *Enterovirus G*, *Enterovirus H*, *Enterovirus I*, *Enterovirus J*, *Rhinovirus A*, *Rhinovirus B*, *Rhinovirus C*. Ранее в род включали 71 патогенных для человека серотипов: 3 типа полиовирусов, 23 типа вирусов Коксаки А, 6 типов вирусов Коксаки В, 31 тип ECHO-вирусов и 4 типа энтеровирусов [1–3].

«Не-полиовирусы» могут вызывать широкий спектр острых заболеваний с клиническими проявлениями, начиная от повышения температуры тела, легкой инфекции верхних дыхательных путей или гастроэнтерита, до более тяжелых, таких как миокардит, гепатит и энцефалит [2, 3].

Данные эпиднадзора, собранные в течение пяти лет во Франции, показали, что подавляющее большинство энтеровирусных инфекций встречается у маленьких детей, причем младенцы в возрасте до одного года составляют около трети всех случаев. В одном из исследований, проведенном в США во время типичного «энтеровирусного сезона»,

было обнаружено, что заболеваемость не-полиовирусной инфекцией у новорожденных достигла 12%. Большинство младенцев, зараженных энтеровирусами, были бессимптомными (79%), только 4% требовали госпитализации [3].

Другие исследования показали, что энтеровирусные инфекции неонатального периода составляют около 10% от общего числа зарегистрированных случаев энтеровирусной инфекции (данные *CDC National Enterovirus Surveillance System*, США). В течение 20-летнего периода, описанного в этом отчете, ECHO E6, E9, E11 и Коксаки B2, B4 и B5 были наиболее часто идентифицируемыми серотипами у больных новорожденных [3–6].

Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали относительно высокий уровень неонатального сепсиса вирусной этиологии. Проспективное, популяционное обследование новорожденных (до 29 дней жизни) с клиническими проявлениями системной инфекции показало, что около 3% эпизодов таких заболеваний было вызвано энтеровирусами. Для сравнения, только у 3% новорожденных этой группы был диагностирован микробиологически подтвержденный бактериальный сепсис [3].

В другом исследовании, проведенном среди 137 поздних недоношенных и доношенных новорожденных с подозрением на системную инфекцию/сепсис, 3% детей имели положительные бактериальные культуры крови, 8% имели подтверждение (культура крови и/или фекалий) аденовирусной или энтеровирусной инфекции.

Еще в одном исследовании был проведен ПЦР-анализ образцов сыроворотки крови 139 новорожденных, которые поступили в больницу с диагнозом сепсис, но бактериальные культуры крови которых были отрицательными. Положительные результаты в отношении энтеровирусной инфекции были обнаружены в 24% случаев. Тем не менее, при

ретроспективном анализе клинической практики на протяжении 12 лет только у 51 из 5396 (1%) младенцев с ГВ менее 32 недель или весом <1500 г при рождении, которые имели подозрение на сепсис/менингит, была проведена диагностика вирусной инфекцией (вирусная культура и/или ПЦР-тест). У 20 (39%) из них была диагностирована инфекция, вызванная энтеровирусами или парвовирусами человека [18].

Таким образом, новорожденные дети, которые имеют клинические проявления сепсиса/менингита без подтверждения бактериальной этиологии во время сезонов энтеровирусной инфекции, могут иметь вирусную природу заболевания и требуют проведения дополнительной диагностики.

Энтеровирусные инфекции могут передаваться новорожденным антенатально и постнатально. Сообщают о выделении энтеровирусов из амниотической жидкости и пуповинной крови. Ряд посмертных исследований с использованием иммуногистохимических и молекулярных методов выявили присутствие энтеровирусов в органах абортированных плодов [3, 7].

Вертикальная передача более вероятна, если мать заболевает в период «поздней беременности» (60–70% тех матерей, которые имеют лихорадку на последней неделе беременности). Доказательством антенатальной передачи является факт обнаружения специфических нейтритализующих иммуноглобулинов М (IgM) у новорожденных в первый день жизни. Кроме того, есть информация о новорожденных с симптоматической энтеровирусной инфекцией в первый день жизни [3, 7].

Другие способы передачи включают контакт ребенка с кровью роженицы, цервикальным секретом, а также постнатальный контакт с орофарингеальными выделениями матери и других лиц, которые ухаживают за ребенком. Учитывая высокую частоту «вирусных инфекций», наблюдаемых у сестер, братьев и отцов

новорожденных с подтвержденной энтеровирусной инфекцией, вероятно, что передача энтеровирусной инфекции от членов семьи тоже распространена [2, 3, 8].

Вирус Коксаки В3 обнаруживался в материнском молоке у тяжело больных новорожденных с помощью ПЦР в течение 12–14 дней после появления симптомов заболевания [20].

Описаны как эпидемические вспышки, так и спорадическая передача энтеровирусов в неонатальных отделениях (ЕСНО 11 и вирусы Коксаки В). Нозокомиально приобретенные энтеровирусные инфекции обычно имеют менее тяжелое течение и более низкую смертность, чем при вертикальном заражении [3, 8].

Клинические проявления энтеровирусной инфекции у новорожденных варьируют от неспецифической лихорадки до потенциально фатального полисистемного поражения, называемого «неонатальным энтеровирусным сепсисом».

Наиболее распространенные симптомы неонатальной энтеровирусной инфекции:

А. Лихорадка, гипервозбудимость, нарушение питания, летаргия.

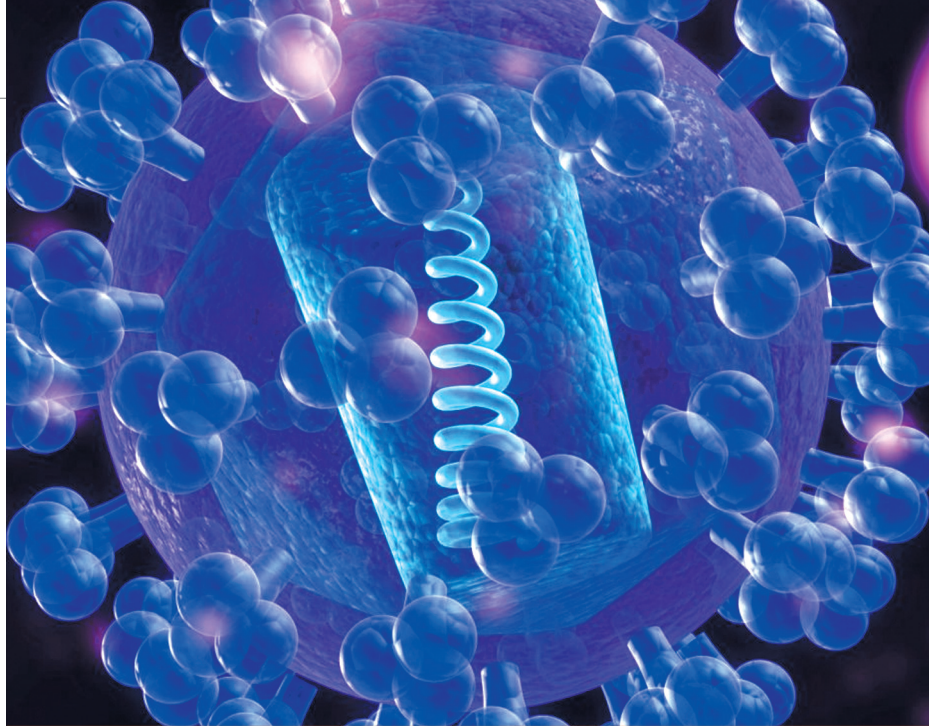
Б. Неспецифическая сыпь (у 50% детей макулярная или макулопапулезная сыпь).

В. Респираторные симптомы (у 50% детей назальные выделения, кашель, апноэ, тахипноэ, втяжения, хрюканье).

Г. Пневмония (ассоциируется с рядом серотипов ЕСНО-вируса, включая ЕСНО-вирусы 6, 9, 11, 7 и 22, а также с вирусами Коксаки В) может быть основным проявлением болезни или возникать в сочетании с другими симптомами. Пневмония начинается в течение нескольких часов после рождения, может быстро прогрессировать и осложняться тяжелой легочной гипертензией.

Д. Желудочно-кишечные симптомы (у 20% детей рвота, вздутие живота, диарея).

Е. Признаки гепатита или желтухи (приблизительно у 50% младенцев), гепатомегалия (у 20% детей). Начальные симптомы поражения печени – летаргия, апноэ, нарушение сосания, нарастание желтухи, мета-



болический ацидоз. Гепатит может прогрессировать, вплоть до развития острого некроза печени, печеночной недостаточности и коагулопатии. Гепатит и коагулопатия часто обусловлены ЕСНО-вирусными инфекциями (типы 11, 6, 7, 9, 14, 17, 19, 21), а иногда инфекциями вируса Коксаки В.

Ж. Признаки миокардита (респираторный дистресс, сердечные аритмии, кардиомегалия, нарушенная функция желудочков, системная гипотония, застойная сердечная недостаточность, отек легких и ишемия миокарда). Миокардит чаще всего ассоциируется с вирусами Коксаки В1–5.

З. Поражение ЦНС в виде менингита (раздражительность, нарушенное питание, выбухание родничка) или энцефалита (судороги, нарушение сознания, очаговые неврологические симптомы) или их комбинации.

И. Панкреатит, кровоизлияние в надпочечники и некротизирующий энтероколит [3, 8, 18].

Аномальные результаты исследования спинномозговой жидкости наблюдаются приблизительно у 70% новорожденных с энтеровирусной инфекцией, при этом плеоцитоз преимущественно лимфоцитарного характера выявляется у 53%, плеоцитоз с преобладанием полиморфноядерных нейтрофилов – у 30% пациентов. Многие пациенты с энтеро-

вирусным менингитом имели только умеренно повышенное количество лимфоцитов в ликворе. Уровни белка ликвора часто бывают повышенными, а концентрация глюкозы остается нормальной [3, 8].

Тяжелые проявления генерализованной энтеровирусной инфекции новорожденных, как правило, включают миокардит, пневмонию, гепатит, коагулопатию, поражение ЦНС («не-полиовирусы» признаны наиболее распространенной этиологической причиной неонатального менингита и миокардита) [3, 8].

Первые симптомы заболевания преимущественно неспецифические – вялость, анорексия, дыхательные расстройства. У большинства младенцев симптомы заболевания появляются на 3–5 день жизни, значительно реже – на 1–2 день или в первые часы жизни (при энтеровирусной пневмонии). Причиной значительного ухудшения состояния или смерти ребенка обычно является тяжелый геморрагический синдром, который не поддается лечению, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, судороги. Выявляется значительное повышение уровня трансаминаз, анемия, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, парциального тромбопластинового времени [2, 3–8, 18].

Большинство детей с энтеровирусной инфекцией в неонатальном

периоде имеют благоприятный прогноз. Гипертермия обычно разрешается в течение 3–5 дней, другие симптомы – в течение 4–7 дней после начала [3–10].

Факторы риска неблагоприятного прогноза – недоношенность, материнские «симптомы вирусной инфекции» до или после родов, появление симптомов заболевания у детей в первые дни жизни, отсутствие трансплацентарных нейтрализующих антител у ребенка, мужской пол, мультисистемное заболевание (особенно миокардит и гепатит), тяжелая печеночная дисфункция. Имеются свидетельства того, что некоторые серотипы энтеровирусов связаны с более тяжелым заболеванием в неонатальный период (Коксаки В4, ЕСНО-вирус Е11) [3, 18].

Общая летальность составляет от 0 до 42% [3]. Самые высокие показатели летальности регистрируются у новорожденных с системными проявлениями заболевания, миокардитом и гепатитом: 71% у пациентов с некрозом печени и миокардитом; 31% у новорожденных с гепатитом и коагулопатией; 24–83% у детей с печеночной недостаточностью; 50% у детей с энтеровирусным миокардитом, гепатитом, пневмонией [3, 11, 12, 18].

Длительные осложнения неонатальной энтеровирусной инфекции относительно редки. Описаны:

- остаточная печеночная дисфункция после острой печеночной недостаточности и коагулопатии, внутрипеченочные кальцификации;
- остаточная дисфункция желудочков сердца, аневризмы желудочков, нарушения ритма, дилатационная кардиомиопатия;
- неврологические нарушения после энтеровирусных менингитов или энцефалитов, включая спастичность, судорожные расстройства, трудности обучения, нарушения речи;
- изменения белого вещества мозга у новорожденных с энтеровирусным менингоэнцефалитом, напоминающие перивентрикулярную лейкомаляцию [3].

Диагностика неонатальной инфекции энтеровирусной инфекции важна по нескольким причинам, а именно – предотвращение неадекватной

антибактериальной терапии; повышенное внимание к выявлению возможных осложнений (миокардит, гепатит, перивентрикулярная энцефаломалиция); контроль течения инфекции [18].

Обнаружение энтеровирусов традиционно основано на выделении вируса в клеточной культуре с последующей иммунофлуоресценцией или типированием с помощью антитисывороток. Используют образцы верхних дыхательных путей (назофарингеальные аспираты), желудочно-кишечного тракта (стула) и спинномозговой жидкости. Чувствительность этого метода колеблется в пределах 50–75% [2, 3].

Определение вирусных нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции (PCR) позволяет выявить большинство энтеровирусов в крови, ликворе, фекалиях, мазках из зева, пунктатах печени, тканях миокарда. Реакция обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции особенно полезна при анализе образцов спинномозговой жидкости у пациентов с признаками менингита. Экспресс-тест PCR для обнаружения энтеровирусов в образцах ликвора имеет чувствительность 95%, специфичность 100%, положительное прогностическое значение 100% и отрицательное прогностическое значение 98% (тест не различает серотипы энтеровирусов, не обнаруживает нуклеиновую кислоту пареховируса человека 3-го типа, который может иметь аналогичные клинические проявления в неонатальный период). PCR крови также может быть выполнена, она дает положительные результаты реже, чем PCR ликвора, но может быть полезной для диагностики энтеровирусной инфекции у младенцев с сепсис-подобной формой заболевания [2, 3, 10, 18].

Все имеющиеся в настоящее время серологические методы имеют значительные ограничения. Их чувствительность обычно довольно низкая (ниже 80%). Нет единого антигена, который имеется во всех энтеровирусных серотипах, и, следовательно, не существует действительно универсального антитела или антигена. Серологические методы целесообразнее использовать в случаях, когда есть высокая вероятность заболевания, вызванного определен-

ным (предсказуемым) серотипом возбудителя [2, 3].

Не существует единого одобренного с достаточной доказательной базой стандарта лечения энтеровирусных инфекций у новорожденных детей [13–15, 18]. Внутривенные иммуноглобулины (IVIg) назначают инфицированным новорожденным, но без удовлетворительных доказательств эффективности [13].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что профилактическое введение иммуноглобулинов, содержащих достаточно высокие уровни специфических нейтрализующих антител, может предотвратить энтеровирусную инфекцию у младенцев, находящихся в группе риска во время вспышек [2, 3, 13].

Препараты иммуноглобулинов также используют для лечения детей с клиническими проявлениями энтеровирусной инфекции. Хотя некоторые исследователи считают, что использование иммуноглобулинов было потенциально полезным, другие не наблюдали никакого влияния на клинические исходы [3].

Плеконарил был разработан в 1990-х годах в качестве противовирусного капсидингибирующего агента. Имеется информация о его активности *in vitro* против многих серотипов энтеровируса и человеческого риновируса.

Однако препарат не получил маркетингового одобрения для лечения заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых с риновирусными и энтеровирусными заболеваниями. Заявка была отклонена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2002 году из-за умеренной эффективности и возможности побочных эффектов.

Было прекращено плацебо-контролируемое исследование перорального пекконанила для тяжелой энтеровирусной инфекции у новорожденных.

Другие средства противовирусной терапии не были протестированы у новорожденных [13–19].

Полный список литературы находится в редакции.

